



Sono na unidade de terapia intensiva

Flávia Gabe Beltrami¹, Xuân-Lan Nguyen², Claire Pichereau³, Eric Maury³, Bernard Fleury⁴, Simone Fagundes^{1,5}

1. Programa de Pós-Graduação de Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Unité de Somnologie et Fonction Respiratoire, Département de Physiologie Respiratoire et Sommeil, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
3. Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
4. Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, Département de Physiologie Respiratoire et Sommeil, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
5. Programa de Residência em Pneumologia e em Medicina do Sono, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 20 março, 2015.

Aprovado: 25 agosto, 2015.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação de Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

O sono de má qualidade é uma situação persistentemente descrita em UTIs. O sono nesse ambiente potencialmente hostil é caracterizado pela sua extrema fragmentação e arquitetura não convencional, com predomínio de fases leves e limitada quantidade de tempo nos estágios reparadores. Entre as causas da privação do sono na UTI estão fatores intrínsecos aos pacientes e à condição aguda de sua doença, assim como fatores relacionados ao ambiente da UTI e ao tratamento em curso, como o suporte ventilatório e a terapia medicamentosa. Embora as consequências da má qualidade do sono no processo de recuperação desses pacientes ainda sejam desconhecidas, ela parece influenciar os sistemas imune, metabólico, cardiovascular, respiratório e neurológico. Evidências sugerem que intervenções multifacetadas, focadas na minimização das perturbações do sono noturno, promovem melhora na qualidade do sono nesses pacientes. Este artigo revisa a literatura acerca do sono normal e do sono na UTI. Também analisa seus métodos de avaliação, as causas da má qualidade do sono, suas potenciais implicações no processo de recuperação de pacientes críticos e estratégias para sua promoção.

Descritores: Sono; Privação do sono; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

A UTI é um ambiente de alta complexidade cujo funcionamento é tradicionalmente baseado em monitorização e vigilância constantes. Como resultado, aspectos físicos e técnicos da assistência ao paciente são priorizados, e alguns elementos humanizados do cuidado podem não ser considerados. O sono do paciente crítico é assunto de crescente interesse na literatura, e evidências demonstram que o sono na UTI é caracterizado pela sua baixa qualidade.⁽¹⁻³⁾ Embora existam importantes lacunas no conhecimento desse assunto, essa privação aguda do sono pode relacionar-se negativamente na recuperação desses pacientes.⁽¹⁻³⁾

O presente artigo fornece uma revisão da literatura acerca dos principais aspectos fisiológicos do sono normal e do conhecimento atual do sono de pacientes críticos.

SONO NORMAL

O sono pode ser definido como um estado de desligamento transitório e reversível do ambiente.⁽⁴⁾ Consiste em um processo ativo que envolve múltiplos e complexos mecanismos fisiológicos e comportamentais do sistema nervoso central (SNC). É essencial para o descanso, a reparação e a sobrevivência do indivíduo.⁽²⁾

Em sua condição normal, são identificados dois estados distintos: o sono *rapid eye movement* (REM), durante o qual ocorrem os movimentos rápidos dos olhos, e o sono *non-rapid eye movement* (NREM), durante o qual esses movimentos oculares não ocorrem.⁽⁵⁾ O sono REM é responsável por cerca de 25% do tempo total de sono (TTS) e é caracterizado por atividade cerebral rápida e de baixa amplitude, episódios de movimentos oculares rápidos, irregularidade respiratória e de frequência cardíaca, além de atonia e/ou hipotonia dos principais grupos musculares. É uma fase reparadora do sono com limiar excitatório variável. É nesse estágio que ocorrem os sonhos.^(4,5)

O sono NREM é dividido em três estágios (1, 2 e 3).⁽⁴⁾ A evolução do primeiro até o terceiro estágio refere-se ao aumento progressivo de ondas lentas no eletroencefalograma (EEG), à progressão da profundidade do sono e ao aumento progressivo do limiar de excitação. Assim, o estágio 3 é reconhecido por ser a fase de sono mais profunda, repousante, e com maior limiar de excitação. Também possui um papel importante em processos restaurativos, como a consolidação da memória. Já um aumento na quantidade do estágio 1 geralmente sugere fragmentação do sono por algum distúrbio deste.⁽⁴⁾

Em um indivíduo normal, o sono NREM e o sono REM alternam-se ciclicamente ao longo da noite. Tais ciclos

Endereço para correspondência:

Flávia Gabe Beltrami. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone: 55 51 3359-8241. Fax: 55 51 3359-8684. E-mail: flabeltrami@hotmail.com

Apoio financeiro: Flávia Gabe Beltrami recebeu Bolsa de Doutorado Sanduíche da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Ministério da Educação (BEX 14493-13-6).

repetem-se a cada 90-110 min, com 5-6 ciclos por noite. Normalmente o sono NREM concentra-se na primeira parte da noite, enquanto o sono REM predomina na segunda.⁽⁴⁾ No entanto, a distribuição dos estágios do sono durante a noite pode ser alterada por vários fatores, como idade, ritmo circadiano, temperatura ambiente, ingestão de drogas ou determinadas doenças.

O sono é regulado por mecanismos circadianos e homeostáticos. O ritmo circadiano, ciclo de aproximadamente 24 h sobre o qual se baseia o ciclo biológico de quase todos os seres vivos, é regulado por um marca-passo interno originário no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e ajuda a determinar o ciclo sono-vigília. Esse ciclo tende a ser sincronizado com as 24 h do dia por estímulos ambientais e, predominantemente, pela exposição à luminosidade. Pode ser facilmente interrompido num ambiente isento de turnos de claro/escuro. A melatonina, hormônio envolvido na regulação do ciclo sono-vigília, tem sua secreção regulada pelo ciclo circadiano. Com a função de promover o sono noturno, sua secreção é máxima no período da noite, quando há ausência de luz. Mecanismos homeostáticos também influenciam o ciclo sono-vigília, e seu funcionamento é semelhante ao do mecanismo da sede: quanto mais tempo o indivíduo está sem dormir, mais sonolento se torna. Esse mecanismo reforça a necessidade do sono independentemente de estímulos ambientais.⁽⁶⁾

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SONO

O estudo polissonográfico de noite inteira realizado em laboratório é o método padrão ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono.⁽⁷⁾ Ele possibilita o registro em polígrafo do EEG, do eletro-oculograma (EOG), da eletromiografia do mento e membros, das medidas do fluxo oronasal, do movimento toracoabdominal, do eletrocardiograma e da oximetria de pulso. Canais adicionais também podem estar disponíveis para o registro de outros parâmetros, tais como posição corpórea, medidas de pressão esofágica, ronco e derivações suplementares de EEG.

A caracterização de cada estágio do sono é baseada no padrão das ondas cerebrais, na atividade muscular do mento e no EOG. Essas variáveis são analisadas em períodos de 30 segundos, que são denominados “época”.

Sistemas portáteis abrangem uma série de dispositivos com diferentes níveis de complexidade para a avaliação do sono. Esses sistemas exigem menor habilidade técnica e apresentam menores custos se comparados à polissonografia (PSG) clássica, facilitando a difusão do exame. São principalmente utilizados no diagnóstico e no acompanhamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).⁽⁸⁾

Os métodos para a avaliação do sono são classificados pela Academia Americana de Medicina do Sono em quatro níveis, conforme seus respectivos níveis de resolução.⁽⁸⁾

Nível I: É a PSG padrão. Realiza o registro mínimo de sete parâmetros, incluindo EEG, EOG, eletromiografia

submentoniana, eletrocardiograma, fluxo aéreo oronasal, movimento respiratório e saturação da oxihemoglobina. É um exame realizado em laboratório com supervisão constante.

Nível II: Assim como a PSG padrão, realiza o registro mínimo de pelo menos sete parâmetros fisiológicos. É um exame portátil, geralmente realizado no domicílio e não supervisionado.

Nível III: Realiza o registro de pelo menos quatro canais. Como somente variáveis cardiorrespiratórias são avaliadas, não é possível a análise dos parâmetros do sono. É um sistema portátil modificado para o diagnóstico da SAOS.

Nível IV: Dispositivo mais simples. Realiza o registro de apenas um canal através de um oxímetro, podendo incluir a frequência cardíaca. Também não analisa os parâmetros do sono.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SONO NA UTI

Embora a PSG seja considerada o método padrão ouro para a avaliação do sono,⁽⁷⁾ os custos de sua realização, bem como as dificuldades de ordem prática para sua realização, têm levado os pesquisadores a adotar outros métodos de avaliação do sono no paciente crítico.^(1,9)

Nesse contexto, métodos substitutivos têm sido utilizados, como a actigrafia e o índice bispectral (BIS).

O actígrafo é um sensor semelhante a um relógio de pulso que mede o nível de atividade física através de um acelerômetro. Ele distingue os períodos de sono e de vigília baseado na movimentação corporal. Embora tenha sido relatada uma concordância elevada entre a actigrafia e a PSG em indivíduos saudáveis na avaliação do sono,⁽¹⁰⁾ o único estudo que comparou seu uso com a PSG em pacientes críticos apresentou resultados desanimadores.⁽¹¹⁾ Não houve correlações significativas entre os dois métodos em relação a TTS, eficiência do sono ou número de despertares. A justificativa dos autores para as baixas sensibilidade e especificidade da actigrafia foi baseada no alto índice de imobilidade dessa população, que permaneceu no leito durante todo o período de registro, com poucas mudanças na posição corporal.⁽¹¹⁾

O BIS é um sistema de monitorização neurofisiológica utilizada principalmente para avaliar o grau de sedação durante procedimentos anestésicos. Ele analisa continuamente o EEG, fornecendo um valor numérico numa escala de 0 a 100. Valores maiores representam maiores graus de consciência. Ao contrário da actigrafia, o BIS possibilita o estudo da profundidade do sono (embora uma sobreposição de valores para um dado estágio possa levar a uma caracterização imprecisa da arquitetura do sono).⁽⁹⁾ Dificuldades descritas no seu uso têm sido o descolamento de eletrodos e artefatos de movimento.⁽⁹⁾ Embora o BIS possa revelar-se uma ferramenta promissora no estudo do sono em pacientes críticos, seu benefício nesse contexto ainda não foi estabelecido.^(2,9)

Instrumentos subjetivos de pesquisa também têm sido utilizados para avaliar o sono de pacientes críticos. Em comparação com aqueles que utilizaram PSG, os que utilizaram métodos subjetivos para a avaliação do sono avaliaram um maior número de pacientes e de intervenções, inclusive por períodos mais prolongados. Na prática, eles são os únicos meios possíveis de avaliar a eficácia de intervenções.⁽⁹⁾

Dentre os existentes, provavelmente o mais utilizado⁽²⁾ é o *Richards-Campbell Sleep Questionnaire* (RCSQ).⁽¹²⁾ O RCSQ foi validado contra a PSG em um estudo com 70 pacientes internados em UTI, obtendo uma correlação moderada.⁽¹²⁾ Ele avalia o sono a partir de cinco dimensões: profundidade, latência, fragmentação, tempo para retomada e qualidade do sono. As respostas são registradas em uma escala analógica visual de 100 mm, com escores mais altos representando um sono de maior qualidade. A utilização do RCSQ na UTI pode ser limitada pela existência de pacientes sedados ou ainda em delirium, diminuindo a amostra de pacientes em até 50%.⁽¹³⁾ Numa tentativa de aumentar sua aplicabilidade, um estudo que avaliou a concordância entre o RCSQ quando respondido por pacientes ou por enfermeiras demonstrou uma correlação apenas de leve a moderada, com enfermeiras tendendo a superestimar a qualidade do sono percebida pelos pacientes.⁽¹⁴⁾

Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire⁽¹⁵⁾ é um questionário de 27 itens que mede o sono em quatro dimensões: qualidade; fatores disruptivos causados pela equipe de cuidados; fatores disruptivos de origem ambiental; e sonolência diurna. Sua utilidade está na possibilidade de pontuar individualmente o papel de uma série de perturbações do sono decorrentes de fatores ambientais da UTI ou ainda da rotina de cuidados. Por isso, vem sendo utilizado nos estudos que implementam protocolos para promoção do sono.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O SONO NA UTI

O sono de má qualidade é uma situação persistentemente descrita nas UTIs.^(1-3,15,19-22) Em um estudo que avaliou 57 pacientes em UTI por meio da PSG de 24 h, descreveu-se que a arquitetura do sono estava marcadamente alterada nessa população. Tais pacientes passavam a maior parte do sono (90% do TTS) em estágios superficiais (estágios NREM 1 e 2), com pouquíssima presença de sono profundo ou reparativo (estágios NREM 3 e REM).⁽²¹⁾ Nessa população, o TTS foi de 5 h, e 41% desse ocorreu durante o dia,⁽²¹⁾ demonstrando uma distorção do ritmo circadiano de sono. Além disso, foram observadas transições incomuns entre os estágios do sono e uma frequência elevada de despertares noturnos (média de 27 eventos/h). De maneira similar, foi demonstrado que pacientes criticamente enfermos experimentavam 41 ± 28 períodos de sono em 24 h, com períodos de sono de aproximadamente 15 ± 9 min, evidenciando uma marcada fragmentação desse processo.⁽²³⁾

Avaliações subjetivas do sono de pacientes críticos obtiveram resultados semelhantes. Descreveu-se que o sono desses pacientes era caracterizado por ser leve e com despertares frequentes e que, uma vez acordados, os pacientes tinham dificuldades para a retomada do sono.⁽²⁴⁾ Em outro estudo, pacientes classificaram sua qualidade de sono como ruim, obtendo uma média de 57,50 pontos (variação: 32,00-70,00) no RCSQ.⁽²¹⁾

Por sua vez, pacientes sobreviventes de internações em UTI descrevem que a incapacidade de dormir está entre as principais fontes de estresse⁽²⁵⁾ ou de más recordações durante a internação.⁽²⁶⁾ Em um estudo no qual 60 pacientes foram submetidos a uma entrevista telefônica de 6 a 12 meses após a alta da UTI, 50% desses relataram distúrbios do sono durante a internação na UTI, persistindo em um terço dos mesmos após a alta.⁽²⁷⁾

Tais resultados demonstram que não houve melhora no padrão do sono desde que estudos semelhantes foram publicados há mais de 10 anos.^(15,19,20) Como exemplos, em 1985, uma avaliação do sono de 9 pacientes no pós-operatório de cirurgia não cardíaca revelou que todos os pacientes apresentavam supressão grave ou completa de sono REM e NREM estágio 3.⁽¹⁹⁾ Em 1999, foi demonstrado que a qualidade do sono na UTI foi percebida como significativamente pior que no domicílio por todos os pacientes entrevistados ($p < 0,0001$).⁽¹⁵⁾

Em suma, estudos revelam deficiências qualitativas e quantitativas no sono de pacientes criticamente enfermos. A presença de uma extrema fragmentação do sono e de uma arquitetura não convencional é evidente, assim como o predomínio de fases leves e falta de estágios reparadores.^(1-3,22,28)

CAUSAS DE TRANSTORNOS DO SONO NA UTI

Vários fatores estão relacionados com a privação do sono em pacientes críticos. Esses incluem fatores ambientais, como ruído, luminosidade e atividades de cuidado; fatores intrínsecos relacionados ao paciente e à sua condição aguda de doença e/ou injúria; e ainda aqueles relacionados ao tratamento em curso, como o suporte ventilatório e a terapia medicamentosa.^(1,2,22,28) Apesar da identificação desses fatores, o papel exato de cada um deles no sono de pacientes críticos ainda é desconhecido.

Ruído

O ruído ambiental já foi descrito como o principal fator perturbador do sono,^(21,29) pontuando conversas de pessoal, alarmes de monitores e de bombas de infusão, telefones e televisão como as principais fontes.^(15,30)

Estima-se que o nível de ruído em uma UTI varia de 50 a 75 dB, com picos de até 85 dB,⁽³¹⁾ enquanto o recomendado pela Agência de Proteção Ambiental Americana são níveis máximos de ruído hospitalar de 45 dB durante o dia e de 35 dB durante a noite.⁽³²⁾ Esse nível de ruído é comparável ao de uma fábrica (80 dB) ou ainda ao de um escritório movimentado (70 dB).⁽³¹⁾

Surpreendentemente, apenas 10-30% dos despertares podem ser atribuídos ao ruído ambiental,^(23,29) ao contrário da hipótese tradicional de que o ruído seja um dos principais fatores disruptivos do sono na UTI. Embora picos de ruído fossem frequentes, somente 12% desses resultaram em despertares.⁽²⁹⁾

Luminosidade

Um estudo registrou atividades realizadas durante a noite na UTI enquanto fontes de luz estavam acesas. A atividade relacionada com a maior exposição à luz era a de se obter amostras laboratoriais; já a segunda atividade mais frequentemente registrada era “nenhuma”, sugerindo a falta de vigilância desse cuidado pela equipe de cuidadores.⁽³³⁾ Entretanto, pacientes relataram que a luz é menos prejudicial para seu sono do que as atividades assistenciais ou o ruído ambiental.^(15,30)

Sabendo que a luz desempenha um papel vital na sincronização do ritmo circadiano, foi avaliada a secreção noturna de melatonina em pacientes internados em UTI. Verificou-se que, independentemente dos níveis de luminosidade, a secreção de melatonina estava suprimida ou errática, sugerindo que outros fatores além do ciclo claro/escuro podem afetar o ritmo circadiano dessa população.⁽³⁴⁾

Atividades de cuidado ao paciente

Já foi constatado que atividades da enfermagem, como higiene oral e ocular, banho, troca de roupa de cama e cuidados com cateteres, eram geralmente realizadas entre 00:00 e 05:00 h,⁽³⁵⁾ resultando numa média de 51 intervenções por paciente por noite.⁽³⁵⁾ Além disso, em um estudo que avaliou os cuidados de enfermagem no turno da noite, foram registrados apenas 9 períodos ininterruptos de 2-3 h para o sono nas 147 noites avaliadas (6% do tempo total).⁽³⁶⁾ No entanto, já foi demonstrado que apenas 20% das atividades de assistência ao paciente resultavam em despertares, representando cerca de 7% das interrupções do sono nessa população.⁽²⁹⁾ Portanto, atividades assistenciais, apesar de frequentes, não parecem ser a principal fonte dos distúrbios do sono em pacientes em UTIs.⁽¹⁾

Fatores intrínsecos aos pacientes

Pacientes admitidos em UTIs podem apresentar doenças preexistentes que contribuem para a má qualidade do sono. Distúrbios pulmonares obstrutivos, como a asma e a DPOC, por exemplo, são comorbidades comuns e podem associar-se a fragmentação e baixa eficiência do sono, além de alterações da arquitetura.⁽²⁾ Pacientes com distúrbios neurológicos ou com insuficiência cardíaca sistólica grave frequentemente apresentam respiração noturna tipo Cheyne-Stokes, ocasionando fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva, dispneia paroxística noturna ou ainda insônia.⁽²⁾ Finalmente, distúrbios do sono, como a apneia obstrutiva e a síndrome da obesidade e hipoventilação, podem levar a consequências graves

se não forem adequadamente tratados.⁽²⁾ Além disso, a própria injúria aguda responsável pela internação em UTIs pode ser um fator agressor do sono. Pacientes em pós-operatório imediato de grandes cirurgias apresentam redução ou ainda ausência de estágios profundos do sono (NREM estágio 3 e REM). Este achado é caracteristicamente seguido por um rebote de sono REM.⁽¹⁹⁾ No entanto, esse rebote pode estar ausente em pacientes utilizando medicações supressoras do sono REM, como analgésicos e benzodiazepínicos. Além disso, estudos que avaliaram diferentes perfis de pacientes internados em UTIs demonstraram alterações mais pronunciadas na secreção de melatonina do que em pares saudáveis, sugerindo pior qualidade de sono no primeiro grupo.^(37,38)

Por último, condições ligadas ao paciente podem contribuir para a má qualidade do sono. A presença de dor é uma queixa frequente de pacientes e pode relacionar-se à baixa qualidade do sono.⁽²⁵⁾ Estresse e ansiedade devido à falta de familiaridade com o ambiente da UTI, à incapacidade de comunicar-se ou de movimentar-se, ou ainda decorrentes da doença aguda são outros fatores que devem ser considerados.

Ventilação mecânica

Estudos demonstram que a ventilação mecânica (VM) relaciona-se com transtornos do sono.^(20,23) Aspectos da VM que contribuam para a fragmentação do sono incluem aumento do trabalho respiratório, anormalidades nas trocas gasosas e assincronias entre o paciente e o ventilador.^(1,2) Assim, comparativamente a pares não ventilados, pacientes sob VM apresentam sono mais fragmentado e de menor eficiência.⁽²⁰⁾ Outros fatores relacionados, tais como desconforto do tubo endotraqueal, aspiração, reposicionamentos frequentes e alarmes do ventilador, provavelmente também contribuem para a má qualidade do sono; no entanto, essas associações ainda não foram estudadas.^(2,31) Cabe salientar que a gravidade da doença e o uso de sedativos e analgésicos nessa população são possíveis fatores de confusão.⁽³¹⁾

Além dos elementos acima, evidências sugerem que o modo ventilatório também pode influenciar a qualidade do sono.^(39,40) Já foi observada maior fragmentação do sono durante a *pressure support ventilation* (PSV, ventilação com suporte pressórico) do que no modo assisto-controlado: 79 vs. 54 despertares e microdespertares/h.⁽³⁹⁾ Também já foi demonstrado que pacientes sob ventilação no modo *neurally adjusted ventilatory assist*, quando comparados àqueles sob ventilação em modo PSV, apresentaram uma maior proporção de sono REM — 16,5% (variação: 13-29%) vs. 4,5% (variação: 3-11%; $p = 0,001$) — e menor fragmentação do sono — 16 ± 9 vs. 40 ± 20 despertares e microdespertares/h; $p = 0,001$.⁽⁴⁰⁾ No entanto, um estudo que comparou o impacto de três modos de ventilação (assisto-controlado, PSV e SmartCare™) sobre a qualidade do sono em pacientes alertas e não sedados apresentou resultados conflitantes. Não

houve diferenças quanto a arquitetura, fragmentação e duração do sono entre os três modos.⁽⁴¹⁾

Medicações

Um número significativo de medicações comumente utilizadas na UTI pode alterar a quantidade e a qualidade do sono. Elas podem afetar o SNC diretamente, pela penetração na barreira hematoencefálica, ou ainda indiretamente, interferindo em uma condição médica ou psiquiátrica que resulta em alteração do sono. Podem ainda exercer um efeito igualmente perturbador quando retiradas abruptamente.⁽⁴²⁾ Embora a exata interação desses medicamentos com o sono seja difícil de ser estudada em pacientes críticos, seus efeitos em indivíduos saudáveis são bem descritos.^(42,43)

Sedativos

Os benzodiazepínicos melhoram a eficiência do sono por diminuir sua latência e o número de despertares, aumentando o TTS. No entanto, seu uso crônico está associado a superficialização do sono, com redução dos estados profundos e do sono REM. Sua suspensão abrupta está relacionada a um quadro de insônia rebote.⁽⁴²⁾ O propofol, utilizado principalmente para a sedação profunda, suprime o sono REM e relaciona-se à piora da qualidade do sono nessa população.^(1,2) Assim como os benzodiazepínicos, associa-se com delírium em pacientes críticos mesmo em baixas doses.⁽⁴²⁾ A dexmedetomidina, um novo agente α_2 -agonista, tem efeito sedativo, ansiolítico e analgésico com mínima depressão respiratória. Semelhanças com o sono natural na sedação induzida por essa droga foram observadas.⁽¹⁾ No entanto, estudos que avaliem precisamente sua influência no sono de pacientes críticos ainda são necessários.

Antipsicóticos

Os antipsicóticos são hoje a base farmacológica para o manejo de agitação e delírium na UTI. O haloperidol, o antipsicótico atípico mais utilizado, quando administrado em dose única a voluntários saudáveis, apresentou uma tendência de aumento da eficiência do sono, em especial da do sono NREM fase 2, com pouco efeito sobre o sono de ondas lentas.⁽⁴⁴⁾ A olanzapina e a risperidona parecem aumentar a eficiência e o TTS, com aumento do sono profundo.⁽⁴⁴⁾

Analgésicos

Os opioides são a base do tratamento para a dor e o desconforto de pacientes criticamente enfermos. Relacionam-se com a supressão do sono REM e o de ondas lentas, assim como com a fragmentação do sono, e podem induzir apneias centrais ou mesmo delírium.^(1,2) Mesmo anti-inflamatórios não esteroidais podem afetar negativamente o sono, aumentando despertares noturnos e diminuindo a eficiência do sono.⁽¹⁾ No entanto, deve ser enfatizado que essas medicações têm um papel significativo no conforto do paciente, e o equilíbrio na sua administração deve ser buscado.

Medicações cardiovasculares

Betabloqueadores podem ocasionar efeitos variáveis no sono, dependendo de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Agentes mais lipossolúveis estão relacionados a uma maior perturbação do sono, podendo provocar pesadelos, insônia e supressão do sono REM.⁽¹⁾ A amiodarona possui efeitos neurológicos em 20-40% dos pacientes, incluindo insônia e pesadelos.⁽¹⁾ Os inibidores da enzima conversora de angiotensina parecem não interferir no sono. Outros anti-hipertensivos, como antagonistas do cálcio, hidralazina, diuréticos e α_1 -antagonistas, não tiveram seus efeitos sobre o sono avaliados.⁽⁴²⁾ A noradrenalina, a adrenalina e a dopamina estão associadas com insônia e supressão do sono profundo e sono REM.⁽⁴²⁾

Medicações respiratórias

A estimulação do SNC causando agitação e insônia são efeitos adversos bem conhecidos dos beta-agonistas.⁽⁴²⁾ No entanto, o efeito final pode ser positivo caso haja redução dos sintomas respiratórios, comemorativos relacionados com a fragmentação do sono.^(1,2)

Miscelânea

Corticoides são frequentemente associados à insônia; porém, resultados conclusivos são ainda insuficientes.⁽⁴³⁾ Seu uso, no entanto, conforme o tipo e dosagem, pode associar-se a supressão do sono REM e a despertares noturnos.^(42,43)

Os antidepressivos tricíclicos podem suprimir o sono REM, mas aumentam o TTS e, em geral, podem melhorar a qualidade subjetiva do sono. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina diminuem de forma menos potente o sono REM, mas reduzem o TTS e podem associar-se a insônia e sedação diurna.^(42,43)

POTENCIAIS CONSEQUÊNCIAS DOS DISTÚRBIOS DO SONO NA UTI

Consequências cardiovasculares

A relação entre a privação crônica do sono e o aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular já está bem documentada. Na Alemanha, um estudo de coorte revelou que indivíduos que dormiam menos de 6 h por noite apresentavam um risco relativo (RR) de 1,11 (IC95%: 0,97-1,27) para desenvolvimento de doença cardiovascular e de 1,19 (IC95%: 1,00-1,40) para doença arterial coronariana. Aqueles que dormiam menos de 6 h por noite e tinham baixa qualidade do sono ainda apresentavam um incremento maior de 60% desses riscos.⁽⁴⁵⁾ Uma revisão sistemática com 474.684 participantes revelou que indivíduos cronicamente privados de sono têm aumento do risco de desenvolvimento de e morte por doença arterial coronariana (RR = 1,48; IC95%: 1,22-1,80; $p < 0,0001$) e por acidente vascular encefálico (RR = 1,15; IC95%: 1,00-1,31; $p = 0,047$).⁽⁴⁶⁾ Apesar dessas evidências, não está estabelecido se a privação do sono

na UTI contribui para a mortalidade cardiovascular nessa população.

Consequências ventilatórias

Estudos em pacientes fora do ambiente da UTI demonstraram que mesmo curtos períodos de privação do sono podem provocar alterações respiratórias. Depois de uma noite sem dormir, indivíduos saudáveis apresentaram declínio discreto, embora significativo, na CVF e na ventilação voluntária máxima.⁽⁴⁷⁾ Um estudo realizado com pacientes com DPOC estável apresentou alterações similares.⁽⁴⁸⁾

Embora também se acreditasse que a privação de sono pudesse reduzir a resposta ventilatória à hipercapnia,^(47,49) levando a hipoventilação, já foi demonstrado que a privação do sono não alterou o controle respiratório em indivíduos saudáveis.⁽⁵⁰⁾ Estudos em pacientes críticos ainda não foram realizados.

Consequências metabólicas

Evidências de um efeito modulador do sono no sistema metabólico têm sido descritas nas últimas décadas. Particularmente, a tolerância à glicose, o padrão de liberação de insulina ao longo das 24 h e a secreção de hormônios contrarreguladores (como o hormônio do crescimento e o cortisol), assim como aqueles envolvidos na regulação do apetite (como a leptina e a grelina), são, pelo menos em parte, dependentes da duração e da qualidade do sono.^(51,52) Tais achados, no entanto, são baseados principalmente em coortes epidemiológicas que avaliaram a privação crônica do sono ou ainda em modelos de fragmentação do sono de indivíduos com SAOS, não permitindo, ainda, a extrapolação desses achados no contexto agudo do paciente crítico.^(51,52)

Consequências no sistema imune

É senso comum a ideia de que a privação do sono aumenta o risco de um indivíduo apresentar uma infecção ou doença e, inversamente, de que o sono é vital para a recuperação da saúde.⁽²⁾ Um modelo murino projetado para explorar os efeitos da perda do sono sobre a imunidade e as defesas do hospedeiro demonstrou que a privação de crônica do sono levou a caquexia e morte dos animais por septicemia por germes oportunistas em 27 dias.⁽⁵³⁾

Estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que a privação do sono leva a alterações das funções imunológicas de linfócitos, células polimorfonucleares e células *natural killers*.^(2,28,31) Além disso, citocinas inflamatórias (como IL-1, IL-6 e TNF), conhecidas por causarem disfunção endotelial e aumento da resistência insulínica, também estão aumentadas na privação do sono,^(2,28,31) podendo ampliar o impacto fisiológico da seps.

Delirium

Delirium é um estado confusional agudo comum no paciente crítico, acometendo até 80% dos pacientes em VM.⁽⁵⁴⁾ Está relacionado com maior mortalidade,

maior tempo e custos de internação hospitalar e, ainda, piora cognitiva.^(2,54) Sabendo que tanto o delirium como a privação do sono são achados comuns que muitas vezes coexistem no paciente crítico, uma relação entre esses transtornos foi hipotetizada.^(2,55,56) No entanto, se essa é uma relação de causa e efeito ou simplesmente uma associação resultante de mecanismos compartilhados é ainda uma questão a ser determinada. Uma análise de 223 pacientes críticos não demonstrou uma associação entre a percepção diária de qualidade do sono e a transição para delirium. No entanto, naqueles pacientes submetidos à VM, o uso de sedativos (benzodiazepínicos e/ou opioides) foi fortemente associado à transição, nas 24 h seguintes, para um estado de delirium.⁽⁵⁶⁾

AÇÕES PARA PROMOÇÃO DO SONO NA UTI

Os mecanismos relacionados aos transtornos e à arquitetura anormal do sono na UTI ainda não são completamente entendidos. Embora fatores como ruído e atividades assistenciais fossem classicamente ranqueados como as principais causas de perturbação do sono em pacientes críticos, já foi visto que esses correspondem a apenas 37% dos despertares na UTI.⁽²⁹⁾ Assim, abordagens individuais desses fatores não devem afetar significativamente a privação do sono na UTI.⁽²⁸⁾

Evidências sugerem que a promoção do sono na UTI seja alcançada via intervenções multifacetadas, focadas na minimização multifatorial das perturbações do sono noturno e na manutenção dos ciclos sono-vigília.^(1,3,22,28) Destacam-se, assim, quatro principais abordagens: controle dos níveis de ruído e de luminosidade noturnos, melhoria do conforto do paciente e organização das atividades assistenciais possibilitando períodos ininterruptos de sono.^(1,2,28,31) A redução do ruído pode ser obtida através de ajustes dos alarmes de monitores e de ventiladores, diminuição do volume da campanha telefônica, fechamento de portas, minimização de conversas e oferta de tampões de ouvido.^(16-18,57-60) Níveis de luz podem ser reduzidos através da diminuição da luminosidade nos quartos e adjacências e do oferecimento de máscaras para olhos.^(16-18,57-60) As melhorias no conforto do paciente incluem ajustes na VM, otimizando a sincronia paciente-ventilador^(39,40); alívio adequado da dor^(17,18,57,58); técnicas de relaxamento, como massagem, musicoterapia e escuta de sons do oceano^(1,2,60); e ainda administração de fármacos quando necessário, como zolpidem, haloperidol⁽¹⁸⁾ ou ainda melatonina.^(1,22,59) Atividades assistenciais, como realização de exames e coleta de sangue, cuidados de higiene e administração de medicamentos, devem ser planejados para evitar interrupções desnecessárias do sono.^(16-18,57,58)

Com o intuito de avaliar o impacto dessas medidas na promoção do sono, estudos têm investigado o impacto dessas intervenções. Um protocolo foi desenvolvido para limitar as atividades noturnas de enfermagem visando diminuir as interrupções do sono dos pacientes. Não

houve melhoria significativa no grupo intervenção. No entanto, pacientes naquele grupo eram mais velhos e relatavam o uso mais frequente de medicações para dormir que os do grupo controle.⁽⁵⁸⁾ Um estudo semelhante implantou um protocolo para reduzir o nível de ruído e de luminosidade noturnos, além de modificar a rotina de cuidados dos pacientes. Foi demonstrado que o nível médio de ruído foi significativamente reduzido, assim como o ruído percebido pelos pacientes. Houve também uma redução da interrupção do sono por fatores ambientais, assim como melhora da qualidade global do sono e da sua eficiência no grupo intervenção.⁽¹⁶⁾ Já outro grupo de autores, instituindo medidas para promoção do sono, obteve diminuição dos níveis de luz e de ruído durante o período da noite. Houve uma consequente melhora no índice de eficiência do sono e no número de despertares relacionados à equipe de cuidados em relação ao grupo controle. Também houve uma queda na incidência de delirium naquela população.⁽¹⁷⁾ Um ensaio clínico randomizado que implementou medidas para a redução das perturbações ambientais e uso de musicoterapia⁽⁶⁰⁾ obteve melhoras significativas do sono através dos diferentes domínios do RCSQ no grupo intervenção. Entretanto, não houve diferenças nas medidas urinárias de cortisol e melatonina entre os grupos.

Um estudo que, além do protocolo tradicional, instituiu medidas farmacológicas para a promoção do sono obteve melhoria significativa no nível de ruído noturno percebido e na incidência de delirium. Não houve diferença na qualidade percebida do sono.⁽¹⁸⁾ Um ensaio randomizado que também utilizou medidas farmacológicas (melatonina)⁽⁵⁹⁾ não pôde comparar adequadamente os resultados polissonográficos entre

os dois grupos, já que mais da metade dos exames não puderam ser decodificados por apresentarem padrões de sono não interpretáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sono do paciente crítico é caracterizado por interrupções frequentes, alterações do ritmo circadiano e baixa qualidade, com redução dos estágios profundos e reparadores.

Esses distúrbios do sono parecem ser causados por fatores ligados a própria UTI, como a rotina de cuidados e estímulos ambientais; a fatores intrínsecos do paciente e à sua condição aguda; e ainda àqueles relacionados ao tratamento em curso, como a VM. No entanto, ainda não há uma compreensão exata da patogênese dos distúrbios de sono nessa população, assim como não há conhecimento da contribuição relativa das potenciais fontes de perturbação do sono. Além disso, embora as consequências da má qualidade do sono possam influenciar uma série de processos metabólicos e regulatórios do organismo, o impacto da privação do sono sobre certos desfechos, como desmame da VM, tempo de permanência na UTI, morbidade e mortalidade hospitalar, ainda são desconhecidos.

Por último, embora protocolos para a promoção do sono na UTI venham sendo recentemente implantados e estudados, ainda não está definido o quanto do sono pode ser melhorado nesses pacientes, nem quais são as melhores estratégias para sua promoção. Enquanto todos esses questionamentos não forem respondidos, parece adequado oferecer aos pacientes condições para um sono reparador quando tal objetivo puder ser alcançado de forma segura.

REFERÊNCIAS

1. Pulak LM, Jensen L. Sleep in the Intensive Care Unit: A Review. *J Intensive Care Med*. 2014 Jun 10. pii: 0885066614538749 <http://dx.doi.org/10.1177/0885066614538749>
2. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med*. 2012;27(2):97-111. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066610394322>
3. Friesse RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions. *Crit Care Med*. 2008;36(3):697-705. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181643F29>
4. Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 16-26. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00002-5>
5. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2012.
6. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):186-95. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199701163360306>
7. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
8. Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A; American Academy of Sleep Medicine; American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003;26(7):907-13.
9. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care*. 2007;11(4):226. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5966>
10. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*. 1995;18(4):288-302.
11. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crobach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):2076-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1180-y>
12. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas*. 2000;8(2):131-44.
13. Frisk U, Nordström G. Patients' sleep in an intensive care unit - patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs*. 2003;19(6):342-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0964-3397\(03\)00076-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0964-3397(03)00076-4)
14. Kamdar BB, Shah PA, King LM, Kho ME, Zhou X, Colantuoni E, et al. Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care*. 2012;21(4):261-9. <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2012111>
15. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1155-62. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcrm.159.4.9806141>
16. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, Liang SY, Tung HH. Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2011;20(3-4):396-407. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03507.x>
17. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*.

- 2014;69(6):540-9. <http://dx.doi.org/10.1111/anae.12638>
18. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(3):800-9. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182746442>
 19. Aurell J, Elmquist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6474):1029-32. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.290.6474.1029>
 20. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 2000;117(3):809-18. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.3.809>
 21. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(2):R46. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12565>
 22. Pisani MA, Friesse RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):731-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201411-2099CI>
 23. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):451-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9912128>
 24. Nicolás A, Aizpirtarte E, Iruarrizaga A, Vázquez M, Margall A, Asiain C. Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. *Nurs Crit Care*. 2008;13(1):25-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-5153.2007.00255.x>
 25. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med*. 1999;25(12):1421-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340051091>
 26. Chahraoui K, Laurent A, Bloy A, Quenot JP. Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care*. 2015;30(3):599-605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.016>
 27. Franck L, Tourtier JP, Libert N, Grasser L, Auroy Y. How did you sleep in the ICU? *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):408. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10042>
 28. Hardin KA. Sleep in the ICU: potential mechanisms and clinical implications. *Chest*. 2009;136(1):284-94. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1546>
 29. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):708-15. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2201090>
 30. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, Kim S, Woodman RJ, Bersten AD. Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(3):301-7. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsn.1920>
 31. Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2004;30(2):197-206. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2030-6>
 32. Information on levels of environmental noise requisite to protect public health and welfare with an adequate margin of safety. Arlington (VA): Environmental Protection Agency Office of Noise Abatement and Control; 1974 Mar. Report No.: 550/9-74-004.
 33. Dunn H, Anderson MA, Hill PD. Nighttime lighting in intensive care units. *Crit Care Nurse*. 2010;30(3):31-7. <http://dx.doi.org/10.4037/ccn2010342>
 34. Perras B, Meier M, Dodt C. Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1954-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0769-x>
 35. Celik S, Oztekin D, Akyolcu N, İşsever H. Sleep disturbance: the patient care activities applied at the night shift in the intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2005;14(1):102-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2004.01010.x>
 36. Tamburri LM, DiBrienza R, Zozula R, Redeker NS. Nocturnal care interactions with patients in critical care units. *Am J Crit Care*. 2004;13(2):102-12; quiz 114-5.
 37. Mundt G, Delle-Karh G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Markt V, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30(3):536-40. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200203000-00007>
 38. Seifman MA, Gomes K, Nguyen PN, Bailey M, Rosenfeld JV, Cooper DJ, et al. Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions. *Front Neurol*. 2014;5:237. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00237>
 39. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1423-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200209-999OC>
 40. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault JP, Arsenault P. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):42. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-42>
 41. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1749-55. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181743f41>
 42. Weinhouse GL. Pharmacology I: effects on sleep of commonly used ICU medications. *Crit Care Clin*. 2008;24(3):477-91, vi. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.02.008>
 43. Schweitzer PK. Drugs That Disturb Sleep and Wakefulness. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 542-60. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4160-6645-3.00046-3>
 44. Giménez S, Clos S, Romero S, Grasa E, Morte A, Barbanj MJ. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):507-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0633-7>
 45. Hoevenaer-Blom PM, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34(11):1487-92. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1382>
 46. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484-92. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr007>
 47. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;53(4):855-8.
 48. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1987;91(1):29-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.91.1.29>
 49. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(6):984-6.
 50. Spengler CM, Shea SA. Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1124-8. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(7):1005. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9906026>
 51. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflügers Arch*. 2012;463(1):139-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-011-1053-z>
 52. Mesarwi O, Polak J, Jun J, Polotsky VY. Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):617-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.001>
 53. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 2):R1148-54.
 54. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>
 55. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1397-4>
 56. Kamdar BB, Niessen T, Colantuoni E, King LM, Neufeld KJ, Bienvenu OJ, et al. Delirium transitions in the medical ICU: exploring the role of sleep quality and other factors. *Crit Care Med*. 2015;43(1):135-41. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000610>
 57. Maidl CA, Leske JS, Garcia AE. The influence of "quiet time" for patients in critical care. *Clin Nurs Res*. 2014;23(5):544-59. <http://dx.doi.org/10.1177/1054773813493000>
 58. Faraklas I, Holt B, Tran S, Lin H, Saffie J, Cochran A. Impact of a nursing-driven sleep hygiene protocol on sleep quality. *J Burn Care Res*. 2013;34(2):249-54. <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e318283d175>
 59. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, Bazil CW. Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(1):66-74. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000110>
 60. Hu RF, Jiang XY, Hegadoren KM, Zhang YH. Effects of earplugs and eye masks combined with relaxing music on sleep, melatonin and cortisol levels in ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19:115. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0855-3>